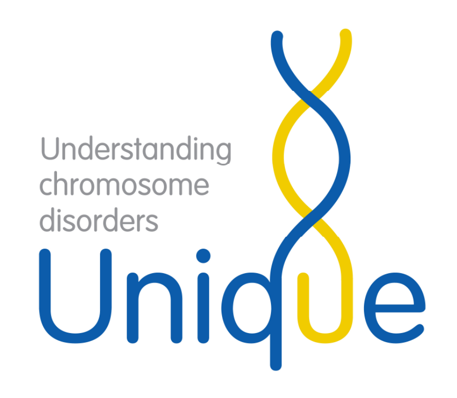
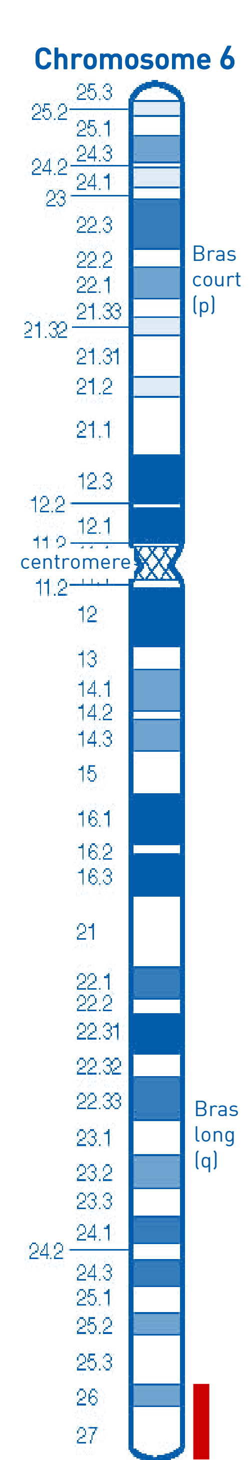


Délétions 6q de 6q26 à 6q27



rarechromo.org



Une délétion chromosomique en 6q signifie qu'une partie d'un chromosome 6 dont la paire fait partie des 46 chromosomes de nos cellules a été perdue ou supprimée. Si le matériel chromosomique manquant contient des informations importantes pour l'organisme, des difficultés d'apprentissage, un retard du développement et des problèmes de santé peuvent survenir. La sévérité de ces problèmes dépend de la quantité de matériel chromosomique perdue et de la localisation de cette délétion.

Gènes et chromosomes

Notre corps est composé de milliards de cellules. La plupart des cellules contiennent un jeu complet de plusieurs milliers de gènes. Ces gènes agissent comme un mode d'emploi permettant la régulation de notre croissance, notre développement et le fonctionnement de tout notre corps.

Les gènes sont portés par de petites structures microscopiques filiformes : les chromosomes. On a normalement 46 chromosomes, 23 hérités de la mère et 23 hérités du père, soit au total 23 paires de chromosomes. Les chromosomes et les gènes sont constitués d'ADN.

Hormis les 2 chromosomes sexuels (deux X pour une fille et un X et un Y pour un garçon) les chromosomes sont numérotés de 1 à 22 et classés du plus grand au plus petit. Chaque chromosome a un bras court (p) (partie haute du diagramme ci-contre) et un bras long (q) (partie basse). Dans une délétion 6q, le matériel chromosomique a été perdu sur le bras long d'un chromosome 6.

Le chromosome peut s'être cassé en 2 endroits entrainant une perte de matériel chromosomique entre ces 2 points (délétion interstitielle) ou bien il ne s'est cassé qu'en un seul endroit et il y a perte de matériel chromosomique entre ce point et l'extrémité du bras (délétion terminale). Les extrémités des chromosomes sont appelées télomères et une délétion dans cette zone est appelée délétion subtélomérique.

Examinons les fragments 6q26 et 6q27

Les chromosomes sont invisibles à l'œil nu, mais une fois colorés et agrandis à l'aide d'un microscope, on peut voir sur chaque chromosome une alternance de bandes claires et sombres permettant de le caractériser. Les bandes 6q26 et 6q27 (repérées par la bande rouge sur le diagramme à gauche) sont les dernières bandes du bras long du chromosome 6.
Ce livret vous apporte des éléments d'information sur les effets d'une perte d'ADN sur ces bandes.

Le fragment chromosomique manquant peut être minuscule ou beaucoup plus grand. Les analyses chromosomiques traditionnelles s'appuient sur un grossissement au microscope pour détecter des remaniements chromosomiques. Si le fragment est assez grand pour être visible au microscope, on l'appelle délétion. Parfois, le fragment est si petit qu'il ne peut être détectée qu'en utilisant des technologies moléculaires ou à base d'ADN, en particulier la technique de puces à ADN (CGH array) qui permet de mettre en évidence les pertes (appelées délétions) et les excès (appelés duplications) de minuscules séquences d'ADN dans le génome. Si la perte est petite, on parle alors de microdélétion.

De petites délétions font en général perdre moins de gènes et de nouvelles techniques moléculaires permettent généralement de mettre en évidence quel gène en particulier ou quelle partie du gène est manquant.

Chez les personnes porteuses d'une délétion 6q26 ou 6q27, la taille de la délétion varie d'un cas à l'autre. La taille des petites délétions et des microdélétions est souvent mesurée en paires de bases. Il s'agit des molécules chimiques [bases] formant chaque échelon de la structure de l'ADN. Dans la mesure où chaque chromosome comporte des millions de paires de bases, les nombres de paires de bases coordonnées sont très longs. Ils sont souvent abrégés de la façon suivante : 1 kb pour un millier de paires de bases, 1 Mb pour un million de paires de bases. La taille du fragment chromosomique perdu à partir des bandes 6q26-7 peut aller de 500kb [voire moins] à 13Mb.

Compte-rendu d'une puce à ADN (CGH Array)

Le rapport du laboratoire trouvant une délétion 6q ressemble à ceci :

46,XY,del(6)(q26q27).arr[hg19] 6q26q27(164,178,309-171,115,067)x1 dn

46 Nombre total de chromosomes dans les cellules de votre enfant.
XY Les 2 chromosomes sexuels : XY pour un garçon ; XX pour une fille.
del Délétion ou perte de matériel chromosomique.
(6) Matériel chromosomique perdu sur l'1 des 2 chromosomes 6.
(q26q27) Il existe 2 points de cassure sur le chromosome : 1 sur la bande q26, un 2ème sur la bande q27. Le matériel chromosomique est manquant entre ces 2 points de cassures.
arr L'analyse a été faite par la technique de puces à ADN (CGH-array).
hg19 Référence de la version utilisée du génome humain [tous les chromosomes]. La dernière version actuelle est hg38 depuis décembre 2013. Dans les versions précédentes, les coordonnées des paires de bases peuvent être différentes.
(164,178,309-171,115,067) Les paires de base situées entre 164.178.309 (environ 164 Mb) et 171.115.067 (environ 171 Mb) apparaissent comme manquantes. En soustrayant le 1er nombre du 2ème, on obtient 6.936.758 ; c'est le nombre de paires de bases manquantes.
x1 Signifie qu'il n'y a qu'1 copie de ces paires de bases et non pas 2 (une sur chaque chromosome 6) comme cela devrait l'être normalement.

Paires de bases

pb = paire de bases
Kb = kilobase, ou 1000 paires de bases
Mb = megabase, ou 1 million de paires de bases

dn La délétion s'est produite "*de novo*". Les chromosomes des 2 parents ont été vérifiés et aucune délétion ni autre modification significative n'a été détectée chez eux sur la région 6q26-7. La délétion est très probablement non héritée, donc le risque d'avoir un autre enfant porteur de cette délétion est très faible.
L'analyse peut également être faite par une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) au lieu d'une puce à ADN. Voici un exemple d'analyse FISH :

46,XY.ish del(6)(q27q27)(wcp6+, VIJyRM2158-)

Les lettres .ish indiquent qu'il s'agit d'une analyse FISH. wcp6+ indique que le chromosome 6 a fait l'objet d'une analyse par technique de marquage fluorescent du chromosome entier. VIJyRM2158 est la région d'ADN dans la bande 6q27. Le signe moins (-) signifie que cette région est manquante.
De récentes études utilisant des techniques moléculaires ont montré que des personnes ayant des délétions 6q26 et 6q27 ont de nombreux points de cassures différents et qu'il n'y a probablement pas qu'1 seul point de cassure dans ces bandes. De plus, il n'y a aucune relation évidente entre la taille de la délétion et le degré d'affection de la personne. Certaines personnes avec de toutes petites délétions sont très sévèrement atteintes, tandis que d'autres ayant de plus grandes séquences de matériel chromosomique manquantes sont beaucoup plus légèrement atteintes.
Toutefois, certaines caractéristiques et certains problèmes médicaux sont similaires à toutes les personnes ayant une délétion 6q26 ou 6q27. Ces similitudes sont décrites dans ce livret.

À la naissance

Le poids observé à la naissance (à terme ou presque à terme) est de 2,600 à 4,680 kg. Chez la plupart des bébés, la taille et le poids étaient proportionnels, cependant certains, mais pas tous, avaient une tête relativement petite. L'état de santé à la naissance était plutôt bon avec un score d'Apgar (évaluation sur une échelle de 0 à 10 de la vitalité du nouveau-né à la naissance) entre 7 et 10 à 1 puis 5 minutes après la naissance.
Chez de nombreux nouveau-nés, il n'y avait aucun signe montrant quelque chose d'inattendu. Une minorité de bébés étaient hypotoniques (faible tonicité musculaire, bébés "mous" quand on le tient), léthargiques et avec des difficultés à s'alimenter.

Sources & références

Les informations de ce livret sont en partie issues de publications médicales. Le nom de l'auteur et la date de publication sont donnés pour vous permettre de rechercher les articles originaux sur le site Internet PubMed. Ce livret s'appuie également sur la base de données de Unique. Au moment de la rédaction du livret, Unique comptait 67 membres avec une délétion 6q, dont 46 avec une délétion 6q pure n'impliquant aucun autre chromosome. Valentin APAC compte 10 membres dont 4 avec une délétion pure.
Ce livret décrit 49 cas de délétion pure 6q26 ou 6q27, 22 proviennent de publications médicales et 27 sont des membres d'Unique. Lors de la révision du livret, le membre d'Unique le plus âgé avait 20 ans et la personne la plus âgée décrite dans les publications médicales était une grand-mère. Il existe d'autres descriptions médicales brèves de patients dans des revues médicales portant sur le dépistage des régions subtélomériques (Rossi 2001 ; Adeyinka 2005 ; Le Caignec 2005 ; Ravnan 2005 ; Sherr 2005), mais ils ne sont pas intégrés dans ce livret. (Rigon 2011 ; Mosca 2010 ; Bertini 2006 ; Elia 2006 ; Rooms 2006 ; Striano 2006 ; Eash 2005 ; Stevenson 2004 ; Kraus 2003 ; Anderlid 2002 ; Lorda-Sanchez 2000 ; McLeod 1990 ; Unique).

Cependant, pour la plupart d'entre eux, un retard de développement a été le 1er signe d'une anomalie chromosomique et pour un enfant, les 1ers signes ne sont apparus qu'à l'âge de 4 ans. Dans certaines familles touchées par une délétion 6q27, les proches (adultes et enfants) n'ont été diagnostiqués que lors d'un dépistage familial.

Une tête relativement petite a été le 1er signe chez certains bébés ; un bébé avait également les mains serrées avec le 5ème doigt relevé. D'autres bébés avaient une fossette à la base de la colonne vertébrale et un bébé avait une petite fossette à l'avant des oreilles, ainsi que des orteils palmés. Pour d'autres bébés le 1er signe a été l'épilepsie.

Caractéristique	Nombre de bébés concernés
■ Alimentation difficile	Fréquent, particulièrement chez les membres d'Unique
■ Fossette sacro-coccygienne / lipome	11/50
■ Généralement, croissance normale et corps élancé	la plupart
■ Généralement en bonne santé	la plupart
■ Faible tonicité musculaire	commune

Alimentation

De nombreux bébés porteurs d'une anomalie chromosomique ont des difficultés à s'alimenter dès la naissance et d'après les données de Unique ceci est très commun aux bébés ayant une délétion 6q26 ou 6q27. Mais certains nourrissons sont allaités sans difficulté et passent à une alimentation solide au bon moment de leur évolution.

D'autres enfants ont des difficultés d'alimentation, mais le degré de sévérité est très large puisque cela va des bébés hypotoniques à la naissance qui ont besoin d'une assistance alimentaire temporaire, telle une sonde naso-gastrique à un enfant qui était toujours alimenté par sonde et ne pouvait s'alimenter normalement à 4 ans. Certaines familles rapportent que leur enfant avait un petit appétit et quelques bébés ont été diagnostiqués avec un retard staturo-pondéral et une prise de poids largement inférieurs à celle d'autres bébés de même âge et de même sexe. D'autres familles font part de difficultés avec l'alimentation solide, la mastication et une diversification alimentaire très restreinte. Chez certains bébés et jeunes enfants, la présence d'un palais haut contribue aux difficultés d'alimentation. Un enfant mangeait excessivement à l'adolescence.

« Il a été allaité jusqu'à ses 2 ans après quelques difficultés mineures pour téter. Une fois passé à une alimentation solide, les aliments se coinçaient dans sa bouche et nous devions lui mixer ses repas jusqu'à ses 3 ans et demi. Nous avons dû faire attention à son alimentation jusqu'à ses 8 ans » – *délétion 6q27qter, 14 ans.*

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), où le contenu de l'estomac remonte dans le conduit alimentaire (l'œsophage), a été observé chez au-moins 5 membres de l'étude de Unique. Le risque du reflux est que le bébé inhale la nourriture et développe une infection pulmonaire connue sous le nom de « pneumonie d'aspiration ». On peut éviter le reflux en mettant le bébé en position semi-assise pendant et après les repas, en le faisant dormir dans une chaise spécifiquement adaptée plutôt que dans un lit, en surélevant la tête de lit du berceau, et si nécessaire, grâce à la prescription de médicaments, qui aident à garder la nourriture dans l'estomac et combattent l'acidité.

Quand les problèmes persistent, il existe une intervention chirurgicale nommée fundoplicature, qui améliore le fonctionnement du clapet situé entre l'œsophage et l'estomac. Pour les cas où les problèmes d'alimentation et de reflux persistent, un tube de gastrostomie percutanée endoscopique - appelé GPE - peut être inséré pour que l'alimentation puisse passer directement dans l'estomac jusqu'à ce que le bébé soit suffisamment mature pour tolérer une alimentation par la bouche. D'après l'étude réalisée par Unique, les problèmes de reflux ne perdurent pas au-delà de 1 ou 2 ans, exception faite d'un enfant pour qui une fundoplicature a été réalisée, car le reflux perturbait grandement son sommeil.

Croissance

La taille des bébés et des enfants ayant une délétion 6q26 ou 6q27 peut être grande, moyenne ou petite pour leur âge. Aucun des enfants connus de Unique n'est extrêmement petit, la plupart sont de taille normale et 1 ou 2 enfants sont très grands. Un jeune enfant ayant une délétion interstitielle 6q26 devrait mesurer 1m94 à l'âge adulte. Les familles de Unique ont mentionné que leurs enfants sont minces, voire plutôt minces, par rapport à leur taille. Parmi les différentes publications médicales, seul un enfant a été diagnostiqué avec un retard staturo-pondéral : sa croissance ou sa prise de poids est considérablement inférieure à celle d'autres enfants de même âge et de même sexe. Un enfant a été diagnostiqué avec un retard de croissance (McLeod 1990 ; Stevenson 2004 ; Eash 2005 ; Mosca 2010 ; Unique).

Apparence

Le médecin peut remarquer ce qu'on appelle des “traits dysmorphiques” qui peuvent ou non avoir été repérés par les parents. La plupart de ces traits sont peu importants pour l'enfant. De nombreux bébés ne présentent aucun “traits dysmorphiques” ou seulement 1 ou 2. Certains de ces traits les plus communs sont présents chez de nombreux bébés ou enfants porteurs d'anomalie chromosomique, tandis que d'autres sont plus spécifiques à une délétion 6q. Les caractéristiques les plus communes chez les porteurs d'une délétion 6q26 ou 6q27 sont une voûte nasale anormale (profonde, basse, proéminente), un nez tubulaire ou en forme de poire avec parfois une pointe du nez bulbeuse, une implantation basse des oreilles qui peuvent être inclinées vers l'arrière, parfois décollées ou larges ou curieusement enroulées ; une bouche de carpe en « forme de poisson », une lèvre supérieure fine ou en chapeau de gendarme, une mâchoire inférieure petite avec un menton pointu ; des yeux très espacés (hypertélorisme) qui peuvent être petits, avec une orientation oblique vers le haut ou le bas et en dehors et parfois des petits plis de peau au coin

intérieur des yeux, ainsi que des paupières tombantes. Parmi les traits inhabituels présents chez 1 ou 2 enfants seulement, figurent une minuscule fossette sur la joue avant l'oreille, un front haut, un diastème (écartement important des dents de devant) ou des dents qui se chevauchent, des lèvres charnues, un cou court et un visage étroit, asymétrique ou long. Parmi les traits présents chez les bébés et enfants porteurs d'une délétion subtélomérique, il a été constaté des petits plis de peau au coin intérieur des yeux, de petits yeux ; un grand philtrum (partie située entre le nez et la lèvre supérieure) ; une voûte nasale haute, large ou proéminente ; de longs cils; des oreilles larges ; un étage moyen du visage aplati ; des yeux (fentes palpébrales) étroits ou orientés vers le haut ; un nez court et pointu ; une large bouche ; une lèvre supérieure fine ; une petite mâchoire inférieure et un petit menton ; une asymétrie des yeux ou du visage. Cependant, seuls quelques enfants ne présentaient aucun trait typique. Les publications médicales Striano 2006 incluent des photos de l'apparence type d'un adulte.

Mains et pieds

Des anomalies des mains et des pieds sont assez fréquentes chez les enfants présentant des anomalies chromosomiques. Chez l'enfant, ces anomalies peuvent n'être qu'esthétiques, mais elles peuvent aussi fortement compliquer la manipulation ou la marche. Au niveau des mains, certains bébés dans le groupe avaient des anomalies anodines telles que des mains étroites, des doigts longs et fins, des phalanges terminales courtes, des articulations phalangiennes courtes parfois larges, le 5ème doigt incurvé, ainsi que des doigts très souples et un lit unguéal (base de l'ongle) plat.

En ce qui concerne les pieds, 3 bébés ont grandis avec les pieds plats, 2 bébés sont nés avec un pied bot et 2 autres avaient les orteils palmés; un autre enfant a les gros orteils qui se redressent.

Les enfants ayant des problèmes orthopédiques affectant leur mobilité sont évalués et un traitement adapté leur est prescrit. Les enfants ayant les pieds plats peuvent se voir prescrire des semelles de maintien ou des chaussures spéciales. Pour le pied-bot, le traitement consiste en un redressement du pied pour qu'il puisse croître et se développer normalement. Le 1er niveau de traitement est non-chirurgical et peut inclure la manipulation, le plâtrage, le maintien par bandage, la kinésithérapie et des éclissages (attelles), puis un appareillage pour empêcher la récidive. La chirurgie et parfois le port d'attelles de correction sont envisagés lorsque les traitements non chirurgicaux ne donnent pas de résultats probants. Il peut y avoir récidive dans la position du pied au fur et à mesure que l'enfant grandit et se développe, ce qui rend nécessaire une reprise chirurgicale. (Anderlid 2002 ; Eash 2005 ; Elia 2006 ; Mosca 2010 ; Unique).

Autres problèmes à la naissance

Chez 7 des 27 bébés de Unique, il a été observée une fossette sacro-coccygienne (creux ou trou dans la peau juste au-dessus de la raie des fesses) ou une déformation similaire à proximité de la base de la colonne vertébrale. Ce creux, peu profond, peut laisser apparaître la base de la colonne vertébrale. Les matières fécales peuvent s'y accumuler tant que l'enfant n'est pas propre ; il est donc capital de protéger cet

endroit et de veiller à sa propreté. Une fossette sacro-coccygienne peut aussi être profonde jusqu'à rejoindre le canal de la colonne vertébrale. S'il existe un risque qu'il en soit ainsi, le médecin demandera une visualisation de la colonne vertébrale de votre bébé par échographie ou IRM (imagerie par résonance magnétique).
Il arrive parfois que l'extrémité de la moelle épinière, habituellement libre dans la colonne vertébrale, soit attachée à l'une des structures avoisinantes. C'est ce que l'on appelle une moelle attachée. Une moelle attachée peut se retrouver en tension au fur et à mesure que l'enfant grandit et évolue cela peut provoquer des dégâts au niveau des muscles et des nerfs qui commandent les jambes, les pieds, l'intestin et la vessie. Une IRM fournit une vue tridimensionnelle détaillée de la moelle épinière et de la colonne vertébrale. Si cela est nécessaire, une intervention chirurgicale peut être pratiquée pour détacher la moelle de façon à ce qu'elle pende librement. Cette anomalie de la moelle épinière a été observée chez 2 enfants du groupe de Unique. Au moins 1 bébé est né également avec un coccyx proéminent, où la base de la moelle épinière forme une bosse vers l'extérieur, ce qui provoque une gêne en position assise. Un bébé avait aussi une masse graisseuse sous-cutanée [lipome] à la base de la moelle épinière et un autre bébé avait un petit lipome du filum terminal, prolongement fibreux qui relie l'extrémité de la moelle épinière à l'extrémité basse de la colonne vertébrale (McLeod 1990 ; Lorda-Sanchez 2000 ; Rigon 2011 ; Unique).

Les enfants concernés par des anomalies génétiques, en particulier les garçons, présentent souvent de petites malformations des organes génitaux. Le taux d'enfant concernés au sein de ce groupe est faible. Sur 25 garçons, 3 avaient de petits testicules ou un hypospadias (ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité). L'hypospadias peut être traité par une intervention chirurgicale en prélevant de la peau sur le prépuce. (Elia 2006 ; Unique).

Problèmes médicaux

Il y a de grandes différences entre chaque enfant/adulte porteur de délétions 6q26 et 6q27. Certains sont en pleine santé, tandis que d'autres ont des problèmes de santé.

	Fréquence
■ Anomalies de structure ou de taille du cerveau	33/49
■ Epilepsie, généralement bien contrôlée	21/39
■ Cardiopathie	occasionnelle

■ Tête et cerveau

Il est probable qu'un bébé ou un enfant porteur d'une délétion 6q26 ou 6q27 passera une imagerie du cerveau parce que dans de nombreux cas, mais pas tous, une structure inhabituelle du cerveau a été détectée. 2 types d'anomalies sont typiquement associés à une délétion terminale 6q. La 1ère est la colpocéphalie, une dilatation anormale de la partie postérieure des ventricules latéraux cérébraux.

La 2ème est un trouble du faisceau des fibres nerveuses (corps calleux) qui relient les 2 hémisphères du cerveau (Striano 2006). Ce corps calleux peut être incomplet, malformé, mince ou manquant ; chez certains enfants, il reste inchangé. Les répercussions de toute malformation chez un enfant ne sont pas toujours clairement établies, mais votre pédiatre est à même de vous expliquer les résultats pour votre enfant.

Environ 1 bébé sur 4 a une petite tête (microcéphalie) et cela peut perdurer à l'âge adulte. Cette appréciation peut être absolue ou relative par rapport à la taille de l'ensemble du corps. Certains enfants dans ce groupe présentent également une tête de forme inhabituelle, cependant aucun de ces enfants n'a subi d'intervention chirurgicale pour soulager les os du crâne afin que le cerveau puisse se développer et prendre une forme plus normale.

D'autres anomalies ont été observées : augmentation de la taille des ventricules, ce qui dans certains cas requiert un drainage du liquide céphalo-rachidien au moyen d'un shunt temporaire ou plus durable ; une forme anormale des ventricules ; une polymicrogyrie (PMG), anomalie dans laquelle la surface du cerveau est irrégulière et présente des girations (replis sur la surface du cerveau) excessives plus petites que d'ordinaire dans au moins une région du cerveau ; un kyste cérébelleux (cavité du cervelet remplie de liquide) située à la base du cerveau) ; un petit cervelet ; des hétérotopies nodulaires périventriculaires (présence de groupes de cellules cérébrales au mauvais endroit le long des ventricules) ; une cisterna magna agrandie (espace sous la poche arachnoïdienne qui contient le liquide céphalo-rachidien) ; des cornes occipitales élargies (1 des 3, cornes des ventricules latéraux qui se prolongent dans le lobe occipital, situé à l'arrière du cerveau). Une fois encore, les effets de ces structurations inhabituelles ne sont pas immédiatement apparents, mais un neuropédiatre ou votre pédiatre sera le plus à même pour vous expliquer ce que cela implique pour votre enfant. (Lorda-Sanchez 2000 ; Anderlid 2002 ; Stevenson 2004 ; Eash 2005 ; Bertini 2006 ; Elia 2006 ; Rooms 2006 ; Striano 2006 ; Mosca 2010 ; Rigon 2011 ; Unique).

Epilepsie

Environ la moitié des patients (enfants et adultes confondus) du groupe ont eu des crises d'épilepsie.

Des crises de différents types ont débuté entre 4 mois et 4 ans. Elles sont généralement bien contrôlées avec un traitement antiépileptique conventionnel, tandis qu'une famille a essayé des traitements homéopathiques en association avec un traitement médical conventionnel ; dans d'autres cas, soit les enfants n'ont plus fait de crises, soit ces crises étaient gérées sans aucun traitement. Du fait de cette fréquence élevée, il est recommandé de faire passer un électroencéphalogramme (EEG enregistrant l'activité électrique du cerveau) et une IRM du cerveau aux enfants porteurs d'une délétion 6q subtélomérique. Il a été prouvé que les enfants avec un schéma épileptique dont l'origine se situe dans les lobes pariétaux/occipitaux (situés à l'arrière de la tête) ont une formation cérébrale commune incluant un développement anormal du corps calleux et des ventricules (colpocéphalie) (Striano 2006). Cependant, une adolescente de 17 ans dont l'IRM montrait des résultats anormaux n'a pas eu de crises d'épilepsie (Rigon 2011).

Cardiopathies

La grande majorité des bébés observés n'avaient pas de problèmes cardiaques. Un bébé est né avec un orifice entre les cavités supérieures du cœur (les oreillettes) (communication inter-auriculaire/CIA). Le traitement dépend du type de malformation, si elle se referme spontanément et de sa taille. Le traitement peut inclure des médicaments pour aider le cœur, un contrôle d'éventuelles infections de la paroi interne du cœur, ainsi que le recours à des sutures ou à une obturation chirurgicale. Un autre enfant souffrait à la fois d'une CIA et d'une communication inter-ventriculaire (CIV, orifice entre les 2 ventricules).

Un bébé souffrait de dextrocardie (cœur placé dans la partie droite du thorax) ; dans un tel cas, si le cœur est normalement constitué, il n'est pas nécessaire de recourir à un traitement médicamenteux ou une intervention chirurgicale. 2 enfants avaient une valve aortique bicuspide ; normalement, cette valve qui régule le flux sanguin depuis le ventricule gauche vers l'aorte, comporte 3 feuillets ou valves, mais une valve bicuspide n'en comporte que 2. Un problème cardiaque a été détecté à la naissance chez un bébé ayant une délétion subtélomérique, mais sa nature reste inconnue (McLeod 1990 ; Stevenson 2004 ; Eash 2005 ; Unique).

Autres problèmes

D'autres problèmes n'ont été constatés que sur un seul enfant et sont peut-être sans rapport avec la délétion 6q. Parmi ces problèmes figure le diverticule de Meckel ; il s'agit d'une poche dans la paroi de l'intestin à proximité de la jonction de l'intestin grêle et du gros intestin. Cette poche est un reste de tissu de la vie avant la naissance et se compose des mêmes tissus que ceux de l'estomac et du pancréas. La plupart des gens n'ont aucun symptôme ou problème, mais cet amas tissulaire sécrète parfois de l'acide, ce qui peut provoquer une ulcération au niveau de l'estomac. Si les symptômes se développent, le diverticule peut être enlevé par opération chirurgicale. Habituellement, les enfants progressent bien après cette opération, sans problèmes gastro-intestinaux à long terme.

2 bébés avaient une hernie inguinale (au niveau de l'aine), réparée à l'âge de 3 mois pour l'1 des 2 bébés.

Un bébé est né avec une fistule trachéo-oesophagienne (canal entre la trachée et l'oesophage) et des malformations thoraciques indéterminées. Une fistule trachéo-oesophagienne peut être corrigée chirurgicalement. Enfin, un autre bébé est né avec le rectum placé en avant, ce qui a nécessité une intervention chirurgicale. Un enfant souffrait d'une obturation de la rate par coagulation sanguine.

2 enfants présentaient les caractéristiques du syndrome d'Ehlers-Danlos, avec une hyper-élasticité de la peau, des tissus fragiles et une hyperlaxité articulaire, se traduisant par une marche très instable et des genoux en flexion inversée vers l'arrière.

2 enfants avaient un lipome [petite masse graisseuse sous-cutanée] près de la colonne vertébrale, ce qui suggère la nécessité d'une IRM de la colonne pour les enfants ayant une délétion 6q subtélomérique (Flórez 2000 ; Anderlid 2002 ; Stevenson 2004 ; Eash 2005 ; Striano 2006 ; Mosca 2010 ; Rigon 2011 ; Unique).

Evolution

L'évolution de chaque enfant dépend surtout des problèmes cliniques qu'il présente. Aucun des bébés ou enfants de ce groupe n'est décédé pendant l'enfance, ce qui reflète probablement le faible taux de problèmes cliniques majeurs dont ils souffrent, exception faite de l'épilepsie.

Audition

Au sein de ce groupe, aucune déficience auditive à long terme n'a été constatée, bien que certains enfants ont souffert d'une déficience auditive fluctuante à court terme, provoquée par une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne, habituellement associée à des otites fréquentes.

Vue

Suite à un retour fait sur l'association des délétions 6q et des malformations rétiniennes, votre enfant peut être amené à passer un examen ophtalmologique complet au cours duquel sa rétine sera examinée. Cependant, au sein de ce groupe un seul enfant a été décrit comme ayant une rétine anormale. Le problème de vue le plus fréquent est le strabisme (yeux qui louchent), corrigé pour un enfant par un traitement à la toxine botulique et pour d'autres en cachant l'œil qui ne dévie pas, par des exercices oculaires et, si nécessaire, par une intervention chirurgicale. Un enfant avait un colobome (anomalie de développement) sur un œil ; un autre enfant avait de sérieux problèmes de traitement de l'information visuelle, sans aucune anomalie de la vue. Un adolescent a développé une cataracte pour laquelle il était suivi annuellement (McLeod 1990 ; Eash 2005 ; Elia 2006 ; Striano 2006 ; Unique).



Développement

S'asseoir, se déplacer : motricité globale

La plupart des enfants porteurs d'une délétion 6q26 ou 6q27 ont un développement plus lent que les autres enfants, mais il est évident qu'ils parviendront à acquérir toutes les étapes du développement moteur d'un bébé.

En général, les bébés apprennent à tenir leur tête entre 2 et 5 mois; ils se retournent entre 6 et 18 mois, sont capable de s'asseoir entre 6 et 13 mois, rampent ou se déplacent sur les fesses entre 10 mois et 2 ans 1/2 et marchent à partir de 14 mois. Un enfant porteur d'une délétion 6q27 et ayant des articulations lâches a commencé à marcher à 30 mois, mais 2 autres enfants n'ont pas marché avant 4 ans. Cette laxité des articulations a été constatée chez d'autres enfants et au moins un adulte et elle peut participer au retard de la marche et la course (Elia 2006 ; Striano 2006 ; Mosca 2010). Une fois debout, certains enfants peuvent avoir des problèmes d'équilibre et ont tendance à trébucher, mais cela ne concerne pas tous les enfants.

À l'origine des problèmes de mobilité de la plupart des enfants, se trouve une faible tonicité musculaire, ce qui les rend mous et pour certains d'entre eux, rend nécessaire l'utilisation de sièges spéciaux pour bébés, de verticalisateurs et de supports pour l'apprentissage de la marche. Certains enfants ont eu des attelles ou des supports pour maintenir leurs articulations, voire même des chaussures de maintien. Cependant, quelques enfants ont montré un schéma combinant hypotonie et tonus musculaire important (hypertonie).

L'évolution d'enfants plus âgés est bonne ; ainsi, des adolescents montrent une excellente motricité et prennent plaisir à marcher, courir, grimper, faire du vélo, jouer au ballon et nager, bien que cela ne puisse pas être possible pour tous. Pour atteindre ces résultats, la plupart des enfants ont dû avoir un suivi en kinésithérapie dès leur 1ère année et ce, jusqu'a leur entrée à l'école.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont excellents.

« Excellente mobilité, mais exposé aux accidents » – 14 ans.

Habileté manuelle : motricité fine et coordination

La coordination oculomotrice, par exemple pour tenir un biberon ou manipuler de petits jouets, peut ne pas se développer au même rythme que la motricité globale. Chez certains enfants, c'est probablement en partie lié à la laxité inhabituelle des articulations. En général, on note un retard variable (de léger à moyen) pour la motricité fine et la coordination, comme pour l'apprentissage de la propreté. Ce retard indique qu'il est absolument indispensable d'intégrer de l'ergothérapie pour stimuler la motricité et la coordination. La plupart des enfants du groupe de Unique ont obtenu des résultats satisfaisants après la mise en place de l'ergothérapie dès l'âge de 1 ou 2 ans.

Certains enfants sont capables de tenir une tasse à 3 ans et à 6 ans ils peuvent utiliser des couverts, mais restent maladroits. Dès les 1ères années d'école, la plupart des enfants peuvent s'habiller et se déshabiller seuls, mais peuvent encore avoir besoin d'aide pour les fermetures et les lacets. À l'école, la tenue du stylo reste problématique.

Le développement tardif de ces aptitudes signifie que ces enfants acquièrent une indépendance relative plutôt tardivement par rapport à d'autres enfants. La propreté diurne semble acquise entre 2 et 5 ans, mais certains enfants mettront plus de temps, y compris ceux ayant eu un traitement de la moelle épinière attachée.
Il semble par ailleurs que pour les enfants ayant une fossette sacro-coccygienne, cela n'ait pas d'impact sur l'apprentissage de la propreté.

Langage et communication

Bien que l'on doive s'attendre à un retard de parole et de langage, l'importance de ce retard est variable et reflète partiellement le niveau des capacités cognitives de l'enfant ; chez la plupart des enfants, ce retard est léger. La grande majorité des enfants apprennent à parler, bien que ce ne soit pas le cas pour tous.
La plupart des enfants bénéficient d'un suivi orthophonique mis en place entre 2 et 6 ans et les résultats obtenus sont généralement bons.

- 3 ans – il prononce entre 10 et 15 mots, suffisamment pour se faire comprendre et à défaut, il utilise les signes. Il semble comprendre toutes les consignes simples qui lui sont données.
- 4 ans – elle communique par signes et désignation ; elle produit de nombreux sons et babillages et comprend beaucoup plus qu'elle ne peut exprimer.
- 5 ans – il a parlé avec du sens en 1 an et grâce à un suivi intensif en orthophonie, il parle maintenant 2 langues en utilisant des phrases de 4-5 mots avec des articles et des verbes à l'infinitif. Il évite les prépositions et les noms, car il sait qu'il a des difficultés à ce niveau.
- 7 ans – elle tient une conversation en utilisant plusieurs phrases. Elle mélange parfois l'ordre des mots et a quelques difficultés d'articulation, mais dans l'ensemble, son retard au niveau langage et communication est d'environ 12 mois.
- 14 ans – il parle beaucoup avec un vocabulaire très riche et il a un écart important entre langage réceptif (qu'il comprend) et langage expressif (qu'il emploie). Quand il essaye, il est capable d'exprimer des concepts très complexes. Son niveau de langage se situe entre normal et avancé pour son âge. Jusqu'à ses 7 ans, il avait des difficultés d'articulation.
- 15 ans – il communique avec des phrases de 2-3 mots ; il bégaye parfois, mais son langage s'améliore au fil du temps.

Apprentissages

Les enfants vont probablement devoir être aidés dans leurs apprentissages. Comme il est impossible de prédire le niveau d'assistance requis à partir de la taille de la délétion, il semble que la plupart des enfants auront des difficultés modérées, légères ou minimes pour apprendre, avec peut-être certains domaines de compétences plus élevés. Ainsi, le QI mesuré est de 78 chez un enfant de 12 ans avec une délétion subtélomérique, 69 chez un enfant de 5 ans et 55 chez un adulte de 33 ans souffrant de crises d'épilepsies persistantes, mais bien contrôlées. Cependant, certains enfants ont de sévères difficultés d'apprentissage. La plupart des enfants ont des problèmes de coordination motrice fine et tenir un stylo leur est difficile. Certains enfants ont probablement des problèmes de vue ou de traitement de l'information visuelle et apprennent mieux par la phonétique. Les familles indiquent que leurs enfants apprennent mieux quand ils suivent un rituel ; ils ont généralement une bonne mémoire, quoique inégale. Les clés de leur réussite sont

d'apprendre par répétition, se mesurer à leurs pairs, s'intéresser au sujet étudié et une détermination absolue.

Les enfants commencent souvent leur scolarisation en classe ordinaire, généralement avec un(e) auxiliaire de vie scolaire, puis poursuivent l'enseignement secondaire en classe spécialisée où leurs besoins particuliers sont mieux pris en compte. En France, cela peut être les ULIS et SEGPA, dans la continuité des CLIS, quand les capacités de l'enfant ou de l'adolescent le permettent.

"Il aime tenir un pinceau, mais il déteste tenir un stylo ou un feutre " – 5 ans.

"Elle a une très bonne mémoire dans les situations d'échanges sociaux et elle sait lire " – 10 ans.

"Il ne lit pas beaucoup, mais il peut écrire de courts paragraphes et il adore dessiner. Son habileté aux jeux vidéos est incroyable" – 14 ans.

Comportement

Il n'existe pas d'éléments permettant de définir un modèle comportemental spécifique lié aux délétions subtélomériques 6q, bien qu'il existe de faibles preuves que certains enfants puissent présenter des troubles autistiques ; un garçon de 12 ans est décrit comme anxieux avec un trouble du comportement et un comportement d'automutilation. Des jumeaux ont été décrits comme hyperactifs. Le comportement des enfants est modulé par leurs expériences, leurs perceptions, leurs réussites et leurs frustrations. Les extraits suivants illustrent le vécu des familles à différents âges.

• Elle aime se promener dans sa poussette, bouger, observer les animaux, nager, écouter de la musique et regarder des DVD. Dans l'ensemble, elle est heureuse. Si elle ne peut exprimer ce qu'elle veut ou si elle n'est pas contente, elle se frappe la tête – 4 ans.

• Il a récemment manifesté un comportement provocateur, agité et affectueux inapproprié – 6 ans.

• Il aime jouer avec d'autres personnes, les animaux, le dessin et le coloriage, la musique, le chant et la danse. Il est sociable et affectueux. Il peut être frustré et a obtenu des résultats par une thérapie comportementale. Il est sous rispéridone (tranquillisant) et il apprend à se contrôler par la respiration. Il prenait de l'imipramine (antidépresseur) et de la clonidine (médicament avec effets sédatifs) pour dormir, mais il dort sans désormais, facilement et profondément – 10 ans.

• Il fait des efforts pour s'intégrer socialement, il est invité pour jouer et même dormir chez des amis qui ont généralement des difficultés d'apprentissage et de développement. Parfois, il est intransigeant ; nous avons appris à laisser aller et ne pas générer trop de stress. Il aime la nature et les animaux ; il peut être d'humeur maussade, il préfère qu'on le laisse seul et il peut se sentir envahi s'il y a trop de monde. Il répond au stress en s'énervant. Il a besoin de guidance ; nous utilisons également des techniques d'intégration sensorielle. Il prend de petites doses d'imipramine le soir pour favoriser l'endormissement et calmer son angoisse – 14 ans.

• C'est un garçon poli et bien élevé ; il a très peu de problèmes – 15 ans.

Grandir

Il n'y a que peu d'informations sur la façon dont ces enfants grandissent ; nous savons qu'un jeune de 15 ans à appris à conduire et à gérer la cantine à l'école.

2 jeunes ont eu une puberté normale, avec des changements d'humeur pour seule manifestation évidente. Au moins 4 adultes porteurs d'une délétion 6q27 ont eu des enfants avec la même délétion.

Pourquoi cette délétion s'est-elle produite ?

La plupart des délétions 6q se produisent de façon aléatoire et l'examen chromosomique des parents ne révèle aucune anomalie. Le terme utilisé par les généticiens pour désigner cela est *de novo* (dn) (voir page 4). Les délétions 6q26q27 *de novo* sont provoquées par une modification lors de la formation des spermatozoïdes et des ovocytes, ou bien très peu de temps après la conception du bébé.

Il peut arriver que l'un des parents ait une modification de ses propres chromosomes en 6q26 ou 6q27, ce qui augmente le risque d'avoir un enfant porteur de ce type de délétion. Une analyse sanguine pour examiner les chromosomes des parents permettra de savoir dans quel cas on se trouve. Pour 4 familles, un ou plusieurs enfants ont directement hérité d'une délétion 6q27 de leur père ou de leur mère (Kraus 2003 ; Rooms 2006 ; Unique).

Dans les bandes 6q26 et 6q27, il n'y a pas de points chaud de cassure ou de « sites fragiles » où le chromosome est susceptible de casser et se réassembler. C'est l'une des raisons pour laquelle il y a des différences particulières au sein d'une population ayant des délétions 6q26q27 : elles ont différents points de cassure au niveau du chromosome, avec des sections manquantes plus ou moins grandes.

Que la délétion soit héréditaire ou *de novo*, il est certain qu'en tant que parent il n'y a rien que vous ayez pu faire pour provoquer cette délétion, tout comme vous ne pouviez rien faire pour l'en empêcher. Aucun facteur environnemental, alimentaire ou de mode de vie n'est connu comme pouvant provoquer ces modifications chromosomiques. Personne n'est en faute ou ne doit être accusé quand cela se produit.

Cela peut-il se produire de nouveau ?

La possibilité d'avoir une autre grossesse avec une délétion 6q dépend des chromosomes parentaux. Si les 2 parents ont des chromosomes normaux, le risque qu'une délétion 6q survienne de nouveau est peu probable. Si un caryotype montre que l'un des 2 parents a un remaniement chromosomique en 6q, la possibilité d'avoir d'autres grossesses avec une anomalie chromosomique est augmentée. Une fois que l'on connaît le remaniement chromosomique familial, un examen peut être fait pour toute nouvelle grossesse, afin de savoir si les chromosomes du bébé sont atteints. Un généticien peut vous conseiller plus précisément sur ce point. Quand 1 des 2 parents a la même délétion 6q27 que l'enfant, la possibilité d'avoir un autre enfant avec une délétion 6q27 est de 50 %. Bien que les seuls cas que nous connaissons à ce stade ne concernent que les délétions 6q27, il est également théoriquement possible qu'une microdélétion 6q26 puisse être transmise du parent à l'enfant.

Mon enfant porteur d'une délétion 6q26 ou 6q27 peut-il avoir des enfants qui soient aussi touchés ?

Des adultes avec des délétions 6q peuvent avoir des rapports intimes et vouloir avoir des enfants. Nous ne savons pas encore avec certitude si ces délétions affectent la fertilité, mais il est possible que la fertilité soit normale. Dans certaines familles, les délétions 6q27 sont transmises de génération en génération. À chaque grossesse, toute personne ayant une délétion a un risque de 50 % de la transmettre et 50 % de chance d'avoir un enfant sans délétion. Leurs capacités à s'occuper d'un enfant sera sans doute très étroitement liée à leurs propres difficultés d'apprentissage.

Pour tout soutien et contacts avec d'autres familles concernées :



Valentin APAC
52, la Butte Églantine
95610 ÉRAGNY
France
Tel/Fax +33 (0) 1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org
Association loi 1901 à but non lucratif, n° W953000999
075 enregistrée auprès de la sous-préfecture de Pontoise – France.



Rare Chromosome Disorder Support Group
G1, The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE
United Kingdom
Tel/ +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique est un organisme à but non lucratif sans soutien financier de l'état, fonctionnant entièrement sur les dons et les subventions.
Si vous êtes en mesure de nous soutenir de quelque façon que ce soit et même un tant soit peu, merci d'apporter votre contribution sur notre site à www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp
Merci de nous aider à vous aider !

www.facebook.com/groups/chromosome6

Unique mentionne les coordonnées d'autres organisations et les sites webs d'autres organismes pour aider les familles qui cherchent de l'information. Ceci n'implique pas que nous approuvons leur contenu ou que nous avons une quelconque responsabilité dans celui-ci.

Ce livret d'information ne se substitue pas à un conseil médical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien spécialisé dans tous les domaines en relation avec ce diagnostic génétique, pour la prise en charge médico-sociale. À l'heure où nous publions, cette information est sans doute la meilleure disponible. Le contenu de cette plaquette a été synthétisé par Unique et vérifié par le Pr Robert Hopkin, Division de Génétique Humaine, Centre médical - Hopital des enfants de Cincinnati, Ohio aux USA et par le Pr Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, Professeur en génétique reproductive, Université de Warwick au Royaume Uni – 2007. Mis à jour en juin 2011. La version française réalisée par Valentin APAC a été vérifiée par le Pr Doco-Fenzy, généticien dans le service de Génétique du CHU de Reims - France .

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413